

24. 3. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

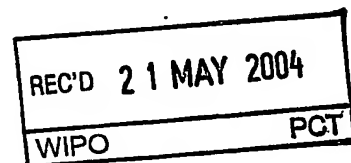
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月26日
Date of Application:

出願番号 特願2003-085919
Application Number:
[ST. 10/C]: [J.P. 2003-085919]

出願人 日本メジフィジックス株式会社
Applicant(s):

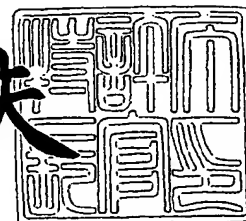


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0304J-492

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 49/02

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖 3 番地 1 号 日本メジフィジックス
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 金指 信彦

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖 3 番地 1 号 日本メジフィジックス
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 森下 亜紀

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖 3 番地 1 号 日本メジフィジックス
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 伊藤 修

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖 3 番地 1 号 日本メジフィジックス
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 倉見 美規

【特許出願人】

【識別番号】 000230250

【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社

【代理人】

【識別番号】 100091502

【弁理士】

【氏名又は名称】 井出 正威

【電話番号】 03(3263)7749

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043638

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 石灰化組織親和性化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 $(AC)_a-MC-(LI)_b$ で表される石灰化組織親和性化合物。

なお、上式中、

MC は母核にして、アミノ基、アミド基、ヒドロキシル基、チオール基、チオエーテル基、スルホニル基、ホスホニル基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、ハロゲンおよびシアノ基からなる群より選ばれる官能基を複数有してなる化合物の残基。

AC は石灰化組織親和性基。

LI は金属原子と結合し得るリガンド。

a は 1 以上の整数、b は 0 又は 1 以上の整数。

【請求項 2】 前記母核 MC は、単糖、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーからなる群より選ばれる化合物の残基である、請求項 1 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 3】 前記 AC は有機ホスホン酸基からなる石灰化組織親和性基である請求項 1 または 2 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 4】 前記母核 MC は、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーからなる群より選ばれる化合物の残基であり、母核 MC を構成する単糖のいずれか一つに石灰化組織親和性基 AC が結合され、当該単糖とは別の単糖に金属原子と結合し得るリガンド LI が結合されている、請求項 1 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 5】 母核 MC に対して、石灰化組織親和性基 AC 又は金属原子と結合し得るリガンド LI が複数結合されている請求項 4 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 6】 母核 MC、石灰化組織親和性基 AC およびリガンド LI の少なくとも一つが、金属原子を含むものであるか、またはハロゲン原子、炭素、酸素、窒素、硫黄もしくはリンの同位体を含むものである、請求項 1～5 のいずれ

か 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 7】 金属原子と錯体を形成している請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 8】 前記母核 MC は、直鎖または分岐した 2 から 20 糖のオリゴ糖の残基であり、その構成単糖はグルコース、マンノースおよびガラクトースからなる群より選ばれたものからなる請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 9】 前記母核 MC は、直鎖または分岐した 2 から 20 糖のアミノオリゴ糖の残基であり、その構成単糖はグルコサミン、マンノサミンおよびガラクトサミンからなる群より選ばれたものからなる請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 10】 前記母核 MC を構成するアミノオリゴ糖の一部が還元されている請求項 9 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 11】 前記母核 MC を構成するアミノオリゴ糖の一部が N-アセチル化されている請求項 9 に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 12】 前記オリゴ糖またはアミノオリゴ糖は、構成単糖が α または β 結合している請求項 8～11 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 13】 前記オリゴ糖またはアミノオリゴ糖は、構成単糖が 1-3、1-4 または 1-6 結合している請求項 8～11 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 14】 前記母核 MC は、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンからなる群より選ばれるシクロデキストリンの残基からなる請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 15】 前記シクロデキストリンは、構成単糖の 2 位と 3 位が還元されたジアルデヒド化糖である請求項 14 に記載の石灰化組織親和性化合物。

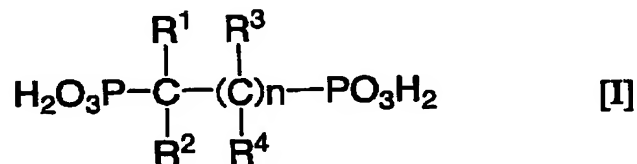
【請求項 16】 前記母核 MC は、糖 dendrimer の残基からなり、該糖 dendrimer が、ポリカルボン酸またはアルキルポリカルボン酸からなるコアに、直鎖または分岐した糖が結合されたものである請求項 1～7 のいずれか 1 項に記

載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 17】 前記母核MCは、糖デンドリマーの残基からなり、該糖デンドリマーが、ポリアミンまたはアルキルポリアミンからなるコアに、直鎖または分岐した糖が結合されたものである請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 18】 石灰化組織親和性基ACを構成する有機ホスホン酸が、下記式 I に示すビスホスホン酸もしくはその誘導体またはこれらの塩からなる請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【化 1】



(式中、

R¹ および R³ は同一でも異なってもよく、H、-OH、-COOH、-N=CH(NH₂)、-CH₂OH、-SO₃H、ハロゲン原子および低級脂肪族残基（1個または2個以上の異種原子を含んでもよく、少なくとも1個の-SO₃Hを含む）から選ばれる基であり、

R² はH、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂ および低級アルキル基（1個または2個以上の極性基により置換されていてもよい）から選ばれる基であり、

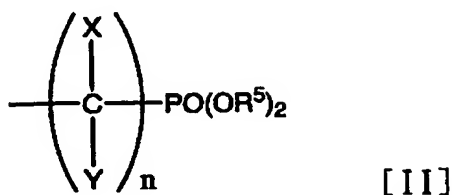
R⁴ はH、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-SO₃H、ハロゲンおよび低級アルキル基（1個または2個以上の極性基により置換されていてもよい）から選ばれる基であり、

n は0または1である（ただし n が0である場合 R¹ はHでなく、n が1である場合 R¹ および R³ が双方とも H であることはできない。））

【請求項 19】 石灰化組織親和性基ACを構成する有機ホスホン酸が、式 II で表される基がアミン窒素原子に結合した有機アミノホスホン酸誘導体、その

エステルまたは塩からなる請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

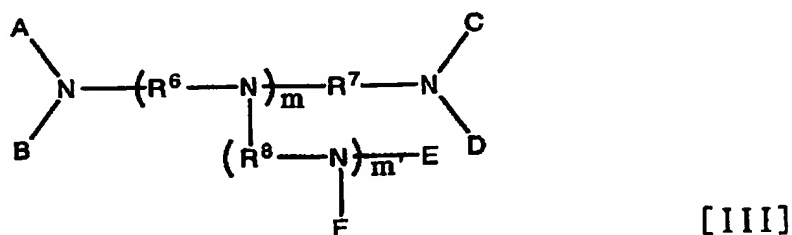
【化 2】



(式中、nは1～8の整数、XおよびYはそれぞれ独立に水素、ハロゲン基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルボニル基、ホスホン酸基および炭素数1～8の炭化水素基から選ばれ、nが1よりも大きい場合、それぞれのXおよびYは同一でも異なってもよい。R⁵は、水素、アルキル基、ベンジル基、ナトリウムおよびカリウムから選ばれる。)

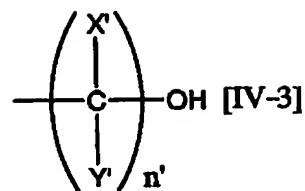
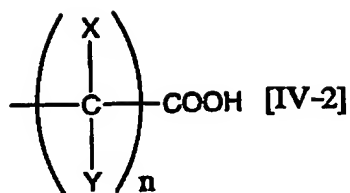
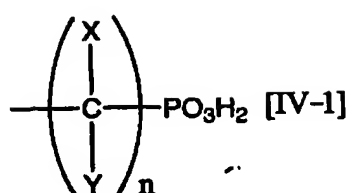
【請求項 20】 石灰化組織親和性基 AC を構成する有機ホスホン酸が、式 III で表されるホスホン酸誘導体、そのエステルまたは塩からなる請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【化3】



(式中、mおよびm' はそれぞれ独立に0から5の整数で、好ましくは0、1または2。R⁶、R⁷およびR⁸それぞれ独立に—(CH₂)₁—(l=1~5)。A、B、C、D、EおよびFはそれぞれ独立に水素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ピバロイル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基および下記式IV-1~3からなる群から選ばれ、A、B、C、D、EおよびFのいずれか1つが下記式IV-1の基である。)

【化4】



(n、XおよびYは上記式IIと同じ。n' は2または3、X' およびY' はそれぞれ独立に水素、メチル基およびエチル基から選ばれ、それぞれのX' およびY' は同一でも異なってもよい。)

【請求項21】 金属原子と結合し得るリガンド(LI)が、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、トリエチレンテトラアミン六酢酸(TTHA)、シクラム(cyclam)、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 4, 8, 11-四酢酸(TETA)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTA)、N {1-2, 3-ジオレイロキシ} プロピル-N, N, N, -トリエチルアンモニウム(DOTMA)、メルカプトアセチルグリシルグリシン(MAG3)、エチレンシステインダイマー(ECD)、ヒドラジノニコチニル(HYNIC)、リジン-チロシン-システイン(KYC)、システイン-グリシン-システイン(CYC)、N, N'-ビス(メルカプトアセタミド)エチレンジアミン(DADS)、N, N'-ビス(メルカプトアセタミド)-2, 3ジアミノプロパン酸(CO2DADS)、N, N'-ビス(2-メルカプトエチル)エチレンジアミン(BATs)、チオセミカルバゾン、プロピレンアミノオキシム(PnAO)、その他のアミノオキシムリガンドおよびこれらの誘導体からなる群より選ばれる請求項1~20のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

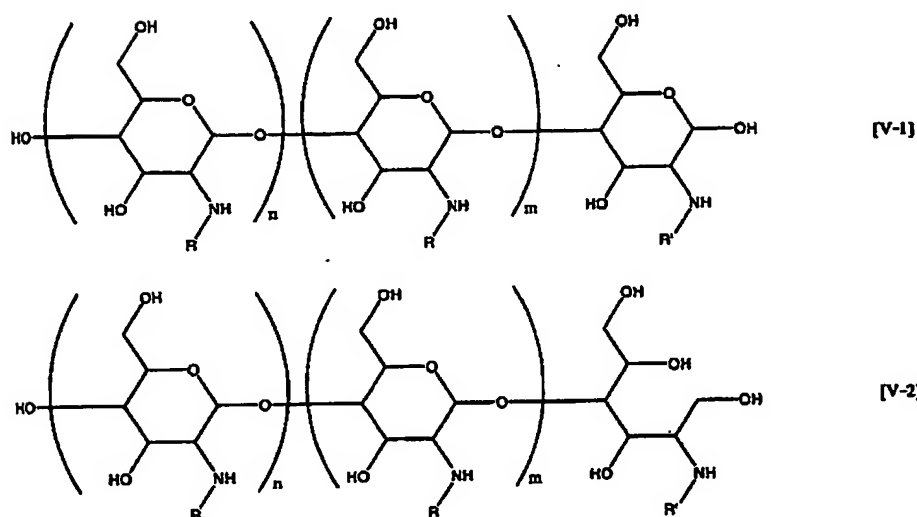
【請求項22】 ACまたはLIは、これらと母核MCとの間を連結するリンカーLを備えている請求項1~21のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項23】 前記リンカーLは、ペプチド、アルキル、式-(CH₂)_n-R

9-(CH₂)_n- (式中、nは独立してそれぞれ0～5、R⁹はO、S、NHCO、NHまたはCH=CH)で示されるアルキルエーテル、アルキルアミド、アルキルアミンおよびアルキルオレフィンからなる群より選ばれる請求項22に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項24】 下記式V-1またはV-2で表わされる請求項1に記載の石灰化組織親和性化合物。

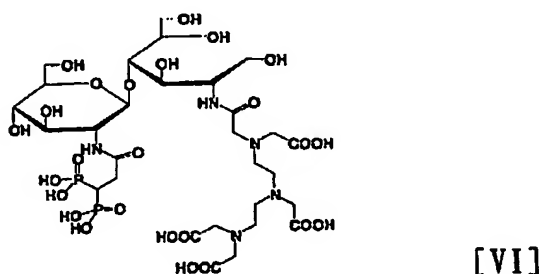
【化5】



(式中、RおよびR'はそれぞれ独立に石灰化組織親和性基ACまたは金属原子と結合し得るリガンドLIであり、少なくとも1つは石灰化組織親和性基ACである。n及びmはそれぞれ独立に1～18。n+mは2～19。)

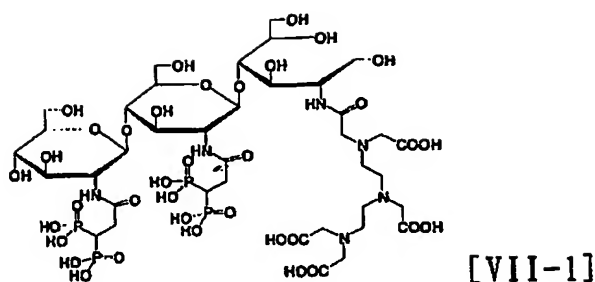
【請求項25】 下記式VIで示される、石灰化組織親和性化合物。

【化6】



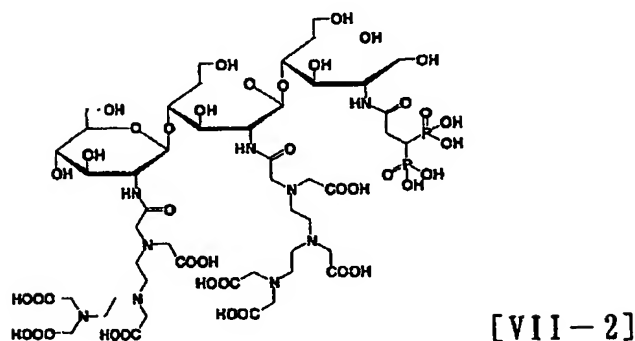
【請求項26】 下記式VII-1で示される、石灰化組織親和性化合物。

【化 7】



【請求項 27】 下記式VII-2 で示される、石灰化組織親和性化合物。

【化 8】



【請求項 28】 金属原子と錯体を形成している、請求項 24～27 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 29】 錯体を構成する金属原子、または、母核MC、石灰化組織親和性基ACもしくはリガンドLIに含まれる金属原子もしくは同位体元素が、原子番号6～9、15～17、21～29、31、35、37～44、49、50、53、56～70、72～75、81、83および85の元素からなる群より選ばれる元素である請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 30】 前記金属原子が放射性、常磁性またはX線不透過性である請求項 29 記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項 31】 金属原子または同位体元素が、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{59}Fe 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{81}Rb 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 125

-I、131-I、117m-Sn、153-Sm、186-Re、188-Re、201-Tl、211-At、212-Biおよび213-Biからなる群より選ばれる放射性核種である請求項1～28のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項32】 金属原子または同位体元素が、クロム (III)、マンガン (II)、鉄 (II)、鉄 (III)、プラセオジウム (III)、ネオジウム (III)、サマリウム (III)、イッテルビウム (III)、ガドリニウム (III)、テルビウム (III)、ジスプロシウム (III)、ホルミウム (III) およびエルビウム (III) からなる群より選ばれる元素である請求項1～28のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項33】 金属原子または同位体元素が、ビスマス、タングステン、タンタル、ハフニウム、ランタン、ランタニド、バリウム、モリブデン、ニオブ、ジルコニウムおよびストロンチウムからなる群より選ばれる元素である請求項1～28のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項34】 塩、水和物、溶媒和物、凝集体、水溶液、または、凍結乾燥された形態である、請求項1～33のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項35】 粒子の大きさが1 nm～50 μ mである、請求項1～34のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物。

【請求項36】 請求項1～6および8～27のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物と、遷移金属の過酸化イオンと、還元剤とを含む、石灰化組織親和性錯化合物を生成するための組成物。

【請求項37】 請求項1～35のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物を含有する治療薬。

【請求項38】 請求項1～35のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物またはその塩と、少なくとも1つの医薬として許容される担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項39】 請求項1～35のいずれか1項に記載の石灰化組織親和性化合物を含有する放射性標識化合物調製用キット。

【請求項 40】 請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の石灰化組織親和性化合物を含有する診断薬、イメージング剤または治療薬。

【請求項 41】 請求項 31 に記載の石灰化組織親和性化合物、その塩またはその凝集体を含有する放射性標識化合物診断薬、イメージング剤もしくは治療薬。

【請求項 42】 請求項 32 に記載の石灰化組織親和性化合物、その塩またはその凝集体を含有する核磁気共鳴イメージング剤。

【請求項 43】 請求項 33 に記載の石灰化組織親和性化合物、その塩またはその凝集体を含有する X 線イメージング剤。

【請求項 44】 グルコサミン、マンノサミンおよびガラクトサミンからなる群より選ばれた 1 種以上の単糖から構成される最終末端が還元された 2～50 糖のアミノオリゴ糖を用い、カルバメイト化合物の生成反応を行うことにより、最終末端のアミノ基を選択的に修飾する方法。

【請求項 45】 グルコサミン、マンノサミンおよびガラクトサミンからなる群より選ばれた 1 種以上の単糖から構成される最終末端が還元された 2 乃至 13 量体のアミノ糖と、二炭酸ジブチルとを反応させ、最終末端のアミノ基をブトキシカルボニル (Boc) 基で選択的に修飾する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、石灰化組織への親和性が高く、速やかな尿中排泄を示す化合物、および、その診断薬、治療薬等としての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、核医学的手法による骨格のシンチグラフィーは初期段階の骨疾患を診断する上で重要な道具となってきた。骨シンチグラフィーのイメージング剤は、薬剤投与後から撮像までの時間を短縮し、かつ高いシンチグラム画質を得るために、骨親和性の他に尿中排泄が高いこと、血液や組織からのクリアランスが速いことなどが要求されている。今日では、放射性同位元素で標識されたリン酸化

合物が用いられている。最初に試みられたのは、 ^{99m}Tc -テクネチウムで標識された無機ポリリン酸類であった。しかし、 ^{99m}Tc -テクネチウムで標識された無機ポリリン酸類は、水溶液中で加水分解を起こしてモノリン酸塩になるため血液からのクリアランスが低いという問題があった。

【0003】

この問題を解決するために、Yano等は ^{99m}Tc -テクネチウムで標識された有機ジホスホン酸である $\text{Tc}-^{99m}\text{-エタン-1-ヒドロキシー-1-ジホスホネート第一スズ}$ ($\text{Tc}-^{99m}\text{-HEDP}$) を報告している (J. Nucl. Med. 14, 73, (1973) および米国特許第3, 735, 001号明細書)。この化合物は血液からのクリアランスが比較的速いため、薬剤投与後のより速い時間に骨シンチグラフィー検査を行うことができ、現状においては、 $\text{Tc}-^{99m}\text{-HEDP}$ の類似化合物である ^{99m}Tc -テクネチウム標識リン酸化合物、即ち、メタンジホスホン酸 (MDP)、3, 3-ジホスホノ-1, 2-プロパンジカルボン酸 (DPD) およびヒドロキシメタンスルホン酸 (HMDP) 等の有機ジホスホン酸を ^{99m}Tc -テクネチウムで標識した化合物が広く用いられている。しかし、これらの化合物を用いた骨シンチグラフィー製剤は、骨の石灰化の行われている部位に集積すると共に、薬剤の投与後撮像までの時間がより短縮されてはいるものの、投与後約3時間が必要であり十分短いとは言えない。

【0004】

一般に、骨シンチグラフィー製剤の血液および/または軟組織からのクリアランスが遅くまた尿中への排泄が遅いと、画像上のコントラストを向上させる必要があるため、薬剤の投与後から撮像までの時間が長くなる。テクネチウム標識リン酸化合物のクリアランスに影響を与える要因の一つは、テクネチウム-ビスホスホネート錯体のポリマー構造であると考えられている。ビスホスホネート化合物をポリマー構造から単分子構造に変えることによって、投与後の速い時点でのクリアランスを促進しようとする試みとしては、123-ヨウ素を標識したビスホスホネート化合物 (国際公開第89/11877号パンフレット) が挙げられるが、必ずしも十分な効果が得られていない。

【0005】

同様の観点から、ビスホスホン酸誘導体などの有機ホスホン酸についても様々な化合物が提案されているが（特開昭59-205331号公報、特開昭57-50928号公報、特開昭63-500849号公報、特開2001-114792号公報）、投与後撮像時間の短縮を可能とする尿中排泄性及び血液クリアランス性の向上が望まれていた。

【0006】

【特許文献1】 米国特許第3,735,001号明細書

【特許文献2】 国際公開第89/11877号パンフレット

【特許文献3】 特開昭59-205331号公報

【特許文献4】 特開昭57-50928号公報

【特許文献5】 特開昭63-500849号公報

【特許文献6】 特開2001-114792号公報

【非特許文献1】 J. Nucl. Med. 14, 73, (1973)

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、本発明の目的は、有機ホスホン酸が錯化合物を形成しにくいようにデザインし、しかも、分子サイズを制御することで、優れた石灰化組織への親和性を示し、石灰化組織に集積しなかった化合物が高い尿中排泄性を示す新規な有機ホスホン酸誘導体、及び、その診断剤、治療剤などとしての用途を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決すべく、本発明者は有機ホスホン酸などの石灰化組織親和性化合物について様々な検討を重ねてきたところ、下記一般式 $(AC)_a - MC - (LI)_b$ （式中、MCは母核、ACは石灰化組織親和性基、LIは金属原子と結合し得るリガンド。aは1以上の整数。bは0または1以上の整数。）で表される化合物の場合、分子サイズを制御された母核MCを備えることにより、優れた石灰化組織への親和性を示し、石灰化組織に集積しなかった化合物が高い尿中排泄性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明の一局面によれば、

式 (AC) $_a$ -MC-(LI) $_b$

(なお、上式中、

MCは母核にして、アミノ基、アミド基、ヒドロキシル基、チオール基、チオエーテル基、スルホニル基、ホスホニル基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、ハロゲンおよびシアノ基からなる群より選ばれる官能基を複数有してなる化合物の残基。

ACは石灰化組織親和性基。

LIは金属原子と結合し得るリガンド。

aおよびbは1以上の整数。)

で表される石灰化組織親和性化合物が提供される。ここにおいて、リガンドLIは金属原子と結合し得るものであり、すなわち、金属原子と錯体を形成していてもよいし、錯体を形成していなくてもよい。この化合物は、LI部分が錯体形成の中心的役割を担うので、AC部分が錯化合物を形成しにくく、血液および/または軟組織からのクリアランスが速くまた尿中への排泄も速いため好都合である。

【0010】

好ましい本発明の化合物は、式 (AC) $_a$ -MC-(LI) $_b$

(なお、上式中、

前記MCは、単糖、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーからなる群より選ばれる化合物の残基。aおよびbは1以上の整数。)

で表され、上式中、ACは有機ホスホン酸基からなる石灰化組織親和性基であることが更に好ましい。

【0011】

さらに好ましい本発明の化合物は、式 (AC) $_a$ -MC-(LI) $_b$

(なお、上式中、

MCは、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマー

からなる群より選ばれる化合物の残基であり、母核MCの構成単糖のいずれか一つに石灰化組織親和性基ACが結合され、当該構成単糖とは別の構成単糖に金属原子と結合し得るリガンドLIが結合されている。aおよびbは1以上の整数。

)

で表わされる。母核MCに対して、石灰化組織親和性基AC又は金属原子と結合し得るリガンドLIは、複数結合してもよい。

【0012】

さらに、本発明の他の局面によれば、式 $(AC)_a-MC$

(なお、上式中、

MCは母核にして、アミノ基、アミド基、ヒドロキシル基、チオール基、チオエーテル基、スルホニル基、ホスホニル基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、ハロゲンおよびシアノ基からなる群より選ばれる官能基を複数有してなる化合物の残基。

ACは石灰化組織親和性基。

aは1以上の整数。)

で表される石灰化組織親和性化合物が提供される。この化合物は、分子サイズを制御された母核MCを備えることにより、優れた石灰化組織への親和性を示し、石灰化組織に集積しなかった化合物が高い尿中排泄性を示す。

【0013】

式 $(AC)_a-MC$ で表わされる化合物において、MCは、単糖、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーからなる群より選ばれる化合物の残基であり、ACは有機ホスホン酸基からなる石灰化組織親和性基であることが好ましい。

【0014】

本発明の化合物における好ましい態様は、母核MC、石灰化組織親和性基ACおよびリガンドLIの少なくとも一つに、金属原子を含むものであるか、またはハロゲン原子、炭素、酸素、窒素、硫黄もしくはリンの同位体を含むものである。この態様は、特に、診断薬としての用途において好ましい。

【0015】

特表平10-501218号公報には、オートクレーブ加熱、マイクロ波加熱等の条件によって異なる組成を有する99m-テクネチウムモノ、ジまたはポリホスホネート錯体組成物が開示されている。これは放射性金属標識リン酸化合物がポリマー構造を形成することによるクリアランスの悪化を改善する試みである。しかし、この方法では依然としてポリマー構造を有するポリホスホネートの混在は避けられない。

【0016】

これに対し、本発明の式 $(AC)_a - MC - (LI)_b$ で表される化合物は、リガンド LI に放射性核種による標識機能を分配し、ビスホスホン酸が錯体形成に参与する機会を低下させることにより、より有利な骨への集積性の向上を図った点に特徴を有する。同様の技術思想は、ビスホスホン酸以外の石灰化組織親和性基 AC においても適用できることは明らかである。なお、リガンド LI と石灰化組織親和性基 AC の錯体形成能の差は本発明の化合物の類縁体を利用することで証明できる。放射性金属核種、濃度、pH、還元剤などの標識条件を選択することにより石灰化組織親和性基 AC が錯体を形成していないことが実証できる。たとえばDTPAまたはMAG3とHMDPとの共存標識法によって実証できる。

また、本発明の式 $(AC)_a - MC$ で表される化合物は、それ自体石灰化組織親和性を有するので治療薬として有用なだけでなく、母核 MC および石灰化組織親和性基 AC の少なくとも一つに、金属原子、または、ハロゲン原子、炭素、酸素、窒素、硫黄もしくはリンの同位体を含ませることによって標識できるので、診断薬としても有用である。

【0017】

診断医学における診断剤の使用は急速に増加している。従来より、放射性同位元素で標識された組成物または物質を生体内に投与し、当該組成物または物質の発する放射線をシンチカメラで検出してその組成物または物質の生体内での分布、挙動を非侵襲的に画像として表現することが行われており、さまざまな疾病の早期発見や病態の解明に利用されている。この放射性同位元素で標識された組成物または物質は、放射性イメージング剤と呼ばれ、それぞれの目的に適したものが開発されている。また、MRI診断において、周囲のプロトンの緩和性を増加す

る常磁性金属種を含有する組成物または物質を投与することにより、組織のコントラストが増大されうる。

【0018】

一方、治療薬としては、ビスホスホン酸は石灰化組織親和性作用による、骨吸収および骨吸収の亢進に伴う血清カルシウム値の上昇を抑制する効果が以前より知られており、骨吸収の亢進が病態に重要な関与をしていると考えられている疾患、例えばページェット病、高カルシウム血症、癌の骨転移、骨粗鬆症を治療するための薬剤中の作用物質として、治療実務に導入されている。また、例えば癌転移後の増悪予防、骨疼痛の緩和などの薬理的作用が公知となっている。

【0019】

さらに、本発明の化合物は、石灰化組織親和性作用のため、骨疾患のほか、石灰化した血管部位などの動脈硬化や慢性炎症性疾患などの石灰化血管病変への診断・治療における使用も可能となる。

【0020】

したがって、本発明の化合物は、生体内の石灰化組織全般に選択的に集積し、かつ尿中排泄が迅速なので、上記した各種疾病の診断薬または治療薬として有用である。

具体的には、本発明の化合物は、適切な放射性核種標識を行って、骨転移、骨粗鬆症、ページェット病、骨折、異所性骨化、骨溶解等の骨疾患診断及び動脈硬化などの石灰化した血管部位の診断のための有効成分として有用である。疾患部位を見つけ出すための骨格のシンチグラフィーの可視化に適用する場合は、本発明の化合物をヒトをはじめとする哺乳動物の身体に静脈内投与し、次いで、身体中における放射能分布を測定することにより行う。放射能分布は一般に知られた装置(ガンマカメラなど)を用いて測定される。

また、本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、腰痛症などの炎症性骨疾患や疼痛緩和の治療剤や骨の癌、およびその癌転移、癌の骨への転移防止等の制癌剤としての目的にも適用できる。さらに本発明の化合物は、治療薬の選択や効果判定などの薬効評価のための診断にも用いることができる。

【0021】

本発明の化合物は、それに含まれる標識物質の種類に応じて、放射線、核磁気共鳴、X線、超音波などを用いた各種の画像診断におけるイメージング剤または治療薬として使用できる。また、本発明の化合物またはその塩は、少なくとも1つの医薬として許容される担体とともに医薬組成物として提供できる。

【0022】

【発明の実施の形態】

(1) 母核MC

本発明において、母核MCは、石灰化組織親和性基ACおよびリガンドLIと化学結合するために利用可能な官能基を複数備えているものであればよい。具体的には、アミノ基、アミド基、ヒドロキシル基、チオール基、チオエーテル基、スルホニル基、ホスホニル基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、ハロゲンおよびシアノ基からなる群より選ばれる官能基を複数有してなる化合物の残基が挙げられる。

【0023】

したがって、母核MCは、上記官能基を複数備えるかぎり、単糖、オリゴ糖、多糖、アミノ酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、タンパク、タンパクフラグメントもしくはこれらの化学的誘導体又は合成高分子などであってよい。

【0024】

本発明の化合物は、母核MCの大きさにより分子サイズを制御し得るため、用途によりその分子サイズを変更することで血管と組織間移行を制御でき、毛細血管細孔（5～10 μm ）を効果的に通過させて組織選択的に作用させ得る。

【0025】

好ましくは、母核MCは、単糖、オリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーからなる群より選ばれる糖類化合物の残基であり、さらに好ましくはオリゴ糖、アミノオリゴ糖、シクロデキストリンおよび糖デンドリマーの残基であり、特に好ましくはオリゴ糖およびアミノオリゴ糖の残基である。

【0026】

単糖としては、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミンなどが挙げられる。

【0027】

オリゴ糖としては、グルコース、マンノース、ガラクトースなどからなる群より選ばれた1種以上を構成単糖とするものが挙げられる。これらは、直鎖であっても分岐してもよく、また、本発明の化合物の血管—組織間の移行性の観点から、2から20糖の重合体であることが好ましい。また、オリゴ糖は、構成単糖が相互に α もしくは β 結合しているものであってよく、または、構成単糖が相互に1-3、1-4もしくは1-6結合しているものであってもよい。好ましいオリゴ糖の具体例としては、マルトトリオース、マルトテトラオース、マルトペンタオース、マルトヘキサオース、マルトヘプタオース、イソマルトトリオース、イソマルトテトラオース、イソマルトペンタオース、イソマルトヘキサオース、イソマルトヘプタオース、セロトリオース、セロテトラオース、セロペンタオース、セロヘキサオース、ラミナリトリオース、ラミナリテトラオース、ラミナリペンタオース、ラミナリヘキサオース、ラミナリヘプタオース、エルロース、パノース、ラフィノースなどが挙げられる。オリゴ糖はその最終末端などの一部分において還元されていても還元されていなくてもよいが、還元されているものが好ましい。また、オリゴ糖には、これらのジアルデヒド化糖も含まれる。

【0028】

アミノオリゴ糖としては、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミンなどからなる群より選ばれた1種以上のアミノ糖を構成単糖とするものが挙げられる。これらは、直鎖であっても分岐してもよく、また、本発明の化合物の血管—組織間の移行性の観点から、2から20糖の重合体であることが好ましく、2~13糖の重合体がさらに好ましい。また、アミノオリゴ糖は、構成単糖が相互に α もしくは β 結合しているものであってよく、または、構成単糖が相互に1-3、1-4もしくは1-6結合しているものであってもよい。特に好ましいアミノオリゴ糖としては、構成単糖の繰り返し単位が2~10であるキトサンオリゴ糖や構成単糖の繰り返し単位が2~10であるガラクトサミンオリゴ糖など用いられ、具体的にはキトサン2糖、キトサン3糖、キトサン4糖、キトサン5糖、キト

サン 6 糖等のキトサンオリゴ糖、ガラクトサミン 2 糖、ガラクトサミン 3 糖、ガラクトサミン 4 糖、ガラクトサミン 5 糖、ガラクトサミン 6 糖等のガラクトサミンオリゴ糖が例示される。アミノオリゴ糖はその最終末端などの一部分において還元されていて還元されていなくてもよいが、還元されているものが好ましい。また、アミノオリゴ糖には、そのアミノ基の一部が N-アセチル化されているもの、および、そのジアルデヒド化糖も含まれる。

【0029】

シクロデキストリンとしては、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンが含まれる。また、シクロデキストリンには、構成単糖の 2 位と 3 位が還元されたジアルデヒド化糖も含まれる。

【0030】

糖デンドリマーとしては、例えば、ポリカルボン酸またはアルキルポリカルボン酸からなるコアに直鎖または分岐した糖が結合されているものが挙げられる。糖デンドリマーは、ジェネレーション（世代）で表現され、内核から外側へ円を描ける構造をとり、ポリカルボン酸の円の数が 1 から 5 世代が好ましく、1 から 3 がより好ましい。

他の糖デンドリマーとしては、ポリアミンまたはアルキルポリアミンからなるコアに直鎖または分岐した糖が結合されたものが挙げられる。この糖デンドリマーは、構成する窒素原子を基準に内核から外側へ円を描ける構造をとり、その最外殻窒素に糖が結合して、糖デンドリマーを構成する。このとき、その窒素円の数が 1 から 5 世代が好ましく、1 から 3 がより好ましい。

【0031】

その他、ホスホニル基を有する母核 MC としては、イノシトール-3-リン酸などが挙げられ、スルホニル基を有する母核 MC としては、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などが挙げられ、カルボキシル基またはカルボニル基を有する母核 MC としては、グルクロン酸などが挙げられ、ハロゲン基を有する母核 MC としては、アセトブロモ- α -D-グルクロン酸メチルエステル (Acetobromo- α -D-glucuronic acid methyl ester) が挙げられ、シアノ基を有する母核 MC としては、シアノメチルマンノースなどが挙げられる。

【0032】

(2) 石灰化組織親和性基 AC

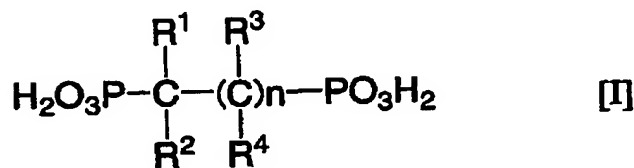
石灰化組織親和性基 AC は、骨や血管などに見られる石灰化組織に親和性を有する化合物であれば制限されないが、代表的には、有機ホスホン酸およびこれらの誘導体が挙げられる。

【0033】

石灰化組織親和性基 AC を構成する有機ホスホン酸としては、例えば、下記式 I に示すビスホスホン酸およびその誘導体並びにこれらの塩が挙げられる。

【0034】

【化9】



【0035】

(式中、

R¹ および R³ は同一でも異なってもよく、H、-OH、-COOH、-N=CH(NH₂)、-CH₂OH、-SO₃H、ハロゲン原子および低級脂肪族残基（1個または2個以上の異種原子を含んでもよく、少なくとも1個の-SO₃Hを含む）から選ばれる基であり、

R² はH、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂ および低級アルキル基（1個または2個以上の極性基により置換されていてもよい）から選ばれる基であり、

R⁴ はH、-OH、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-SO₃H、ハロゲンおよび低級アルキル基（1個または2個以上の極性基により置換されていてもよい）から選ばれる基であり、

n は0または1である（ただし n が0である場合 R¹ はHでなく、n が1である場合 R¹ および R³ が双方ともHであることはできない。））

【0036】

上記式 I で示される有機ホスホン酸としては、例えば、エチレングリコール-1, 2-ビスホスホン酸、ジホスホノメタンスルホン酸、2, 2-ジホスホノエタンスルホン酸、2, 2-ジホスホノ-2-ヒドロキシエタンスルホン酸、1, 1-ジホスホノ-2-ヒドロキシエタンスルホン酸、N, N-ジホスホノメチル-1-アミノエタン-1, 1-ジホスホン酸などが挙げられる。

【0037】

また、上記式 I で示される有機ホスホン酸としては、アルファ-ジェミナル-ビスホスホン酸、即ち n が 0 であって P-C-P 結合を有するビスホスホン酸またはその誘導体が好ましく使用でき、この場合、そのアルファ炭素の置換基 R^1 および R^2 は水素、水酸基、アミノ基、ハロゲン基、カルボン酸基、スルホン酸基、低級アルキル基、低級アルキルアルコール基、シアノ基などでよく、 R^1 および R^2 の何れか一方は母核 MC の官能基と結合する。かかるビスホスホン酸としては、例えば、メタンジホスホン酸 (MDP)、ヒドロキシメタンジホスホン酸 (HMDP)、1-ヒドロキシエタン-1,1-ビスホスホン酸 (EHDP)、ジメチルアミノメチレンジホスホン酸 (DMAD)、3,3-ジホスホノ-1,2-プロパンジホスホン酸 (DPD) およびその塩類等が挙げられる。

【0038】

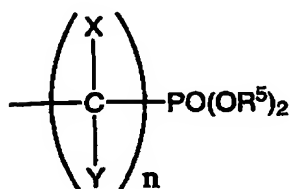
上記有機ホスホン酸を母核 MC に化学結合させる方法としては、例えば、アミド化、エステル化、イミド化などがある。

【0039】

さらに、有機ホスホン酸としては、式 II で表される基がアミン窒素原子に結合した有機アミノホスホン酸誘導体、そのエステルまたは塩も使用できる。

【0040】

【化 10】



[II]

【0041】

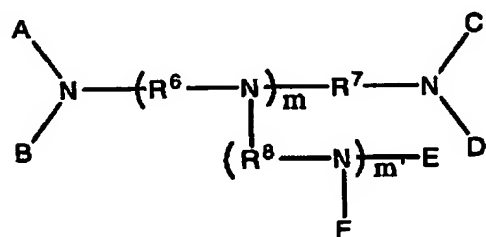
(式中、 n は1～8の整数、 X および Y はそれぞれ独立に水素、ハロゲン基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルボニル基、ホスホン酸基および炭素数1～8の炭化水素基から選ばれ、 n が1よりも大きい場合、それぞれの X および Y は同一でも異なってもよい。 R^5 は、水素、アルキル基、ベンジル基、ナトリウムおよびカリウムから選ばれる。)

【0042】

有機ホスホン酸の他の具体例としては、式IIIで表されるホスホン酸誘導体、そのエステルまたは塩が挙げられる。

【0043】

【化11】



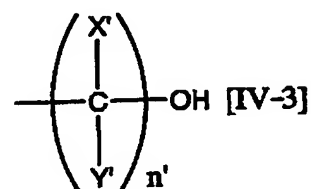
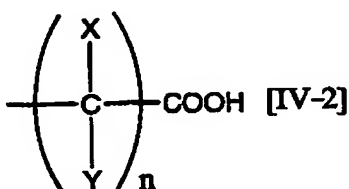
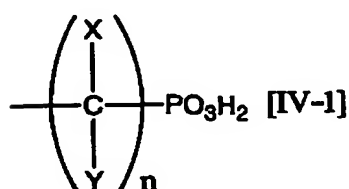
[III]

【0044】

(式中、 m および m' はそれぞれ独立に0から5の整数で、好ましくは0、1または2。 R^6 、 R^7 および R^8 それぞれ独立に $-(\text{CH}_2)_1-$ ($1=1\sim5$)。A、B、C、D、EおよびFはそれぞれ独立に水素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ピバロイル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基および下記式IV-1～3からなる群から選ばれ、A、B、C、D、EおよびFのいずれか1つが下記式IV-1の基である。)

【0045】

【化12】



【0046】

(n、XおよびYは上記式IIと同じ。n' は2または3、X' およびY' はそれぞれ独立に水素、メチル基およびエチル基から選ばれ、それぞれのX' およびY' は同一でも異なってもよい。)

【0047】

式IIIで表されるホスホン酸誘導体の具体例としては、エチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸(ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid (EDTMP))、ジエチレントリアミンペンタメチレンホスホン酸(diethylenetriaminepentamethylenephosphonic acid (DTPMP))、ヒドロキシエチルエチレンジアミントリメチレンホスホン酸(hydroxyethylethylenediaminetrimethylenephosphonic acid (HEEDTMP))、ニトリロトリメチレンホスホン酸(nitrilotrimethylenephosphonic acid (NTMP))、トリス(2-アミノエチル)アミンヘキサメチレンホスホン酸(tris(2-aminoethyl)aminehexamethylenephosphonic acid (TTHMP))、1-カルボキシエチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸(1-carboxyethylenediaminetetramethylenephosphonic acid (CEDTMP))、(ビス(アミノエチルピペラジン)テトラメチレンホスホン酸(bis(aminoethylpiperazine)tetramethylenephosphonic acid (AEPTMP))、N-メチルエチレンジアミントリメチレンホスホン酸(N-methylethylenediaminetrimethylenephosphonic acid (MEDTMP))、N-イソプロピルエチレンジアミントリメチレンホスホン酸(N-isopropylethylenediaminetrimethylenephosphonic acid (IEDTMP))、N-ベンジルエチレンジアミントリメチレンホスホン酸(N-benzylethylenediaminetrimethylenephosphonic acid (BzEDTMP))などが挙げられる。

【0048】

その他の使用可能な有機ホスホン酸としては、EDTMP (エチレンジアミンテトラメチレンリン酸) やDTPMP (ジエチレントリアミンペンタメチレンリン酸) などに代表される多価リン酸誘導体が挙げられる。これらの化合物もビスホスホン酸と同様に骨などの石灰化組織への親和的作用を有し、治療剤として有望とされている。

【0049】

上記有機ホスホン酸を母核MCに化学結合させる方法としては、例えば、アミド化、エステル化、イミド化などがある。

【0050】

(3) リガンド (LI)

本発明の化合物において、金属原子と結合し得るリガンド (LI) としては、例えば、金属原子または金属イオンと錯形成可能なものが挙げられる。ここでいうリガンド (LI) は、金属原子または金属イオンと安定な錯体を形成し得る化合物を意味する。

【0051】

リガンド (LI) としては、代表的には、ポリデンテートあるいは多座配位子、すなわちリガンド1分子につき2つ以上の配位原子を含むものが挙げられる。ここで、配位原子とは、金属原子に結合できる遊離電子対を有する原子と定義づけられる。この原子は好適には2個以上の配位原子から構成される。配位原子は、窒素、酸素、硫黄、リン及び炭素から選ばれ、窒素および／または酸素および／または硫黄が好適配位原子である。

【0052】

ポリデンテートまたは多座配位子としては、代表的には、鎖状もしくは環状のポリアミノポリカルボン酸または鎖状もしくは環状のポリアミノポリホスホン酸、あるいはこれらの誘導体などが挙げられる。ポリアミノポリカルボン酸の具体例としては、エチレンジアミン二酢酸、ニトリロ三酢酸、エチレンジアミン四酢酸（以下EDTAと略す）、ジアミノシクロヘキサン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸（以下DTPAと略す）、トリエチレントトラアミン六酢酸（以下TTHAと略す）、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸（以下DOTAと略す）、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロデカ-1, 4, 8, 11-四酢酸（以下TETAと略す）またはそれらの誘導体が挙げられる。ポリアミノポリホスホン酸の具体例としてはエチレンジアミンテトラキスメチレンホスホン酸（以下EDTMPと略す）またはその誘導体が挙げられる。

【0053】

ポリアミノポリカルボン酸の誘導体としては、例えば、ポリアミノポリカルボン酸の1個または複数個のカルボキシル基をエステル化、ハロゲン化もしくは保護基付加またはカルボン酸以外の置換基を有する炭化水素基に置換した化合物、同じくポリアミノポリカルボン酸を構成する炭化水素部分にカルボン酸以外の置換基を有する炭化水素基または炭化水素を含まない置換基を導入した化合物、ポリアミノポリカルボン酸の炭素骨格部分にエーテル基などを導入した化合物が挙げられる。具体的にはヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、ジアミノプロパノール四酢酸、N, N-ビス(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン二酢酸、グリコールエーテルジアミン四酢酸などが挙げられる。

【0054】

これら以外にも、リガンド(LI)としては、シクラム(cyclam)、N{1-2, 3-ジオレイロキシ)プロピル}-N, N, N, -トリエチルアンモニウム(DOTMA)、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン(MAG3)、エチレンシステインダイマー(ECD)、ヒドラジノニコチニル(HYNIC)、リジン-チロシン-システイン(KYC)、システイン-グリシン-システイン(CYC)、N, N'-ビス(メルカプトアセタミド)エチレンジアミン(DADS)、N, N'-ビス(メルカプトアセタミド)-2, 3ジアミノプロパン酸(CO₂DADS)(欧州第0173424号公報及び米国特許第4673562号明細書)、N, N'-ビス(2-メルカプトエチル)エチレンジアミン(BATs)(欧州第0163119および0200211号公報)、チオセミカルバゾン、プロピレンアミノオキシム(PnAO)、その他のアミノオキシムリガンド(欧州特許第0123504および0194843号公報)、およびこれらの誘導体からなる群より選ばれるものが例示される。

【0055】

これら以外にも、リガンド(LI)としては、6-ヒドラジノニコチン酸またはジアミノジチオール、モノアミノモノアミドジチオール、ジアミドジチオール、トリアミドチオール等の硫黄と窒素を配位原子とする一群の多座配位子を錯体形成部位として用いることもできる。例えば、ジアミノジチオールとしてはN, N'-ビス(2-メルカプトエチル)エチレンジアミンや2, 2, 9, 9-テト

ラメチルー 4, 7-ジアザー 1, 10-デカンチオール、モノアミドモノアミノジチオールとしては N-2-メルカプトエチルー 2-メルカプトエチルアミノアセタミドや N-(2-メルカプトエチル) アミノエチルー 2-メルカプトアセタミド、ジアミドジチオールとしては 1, 2-エチレンビス (2-メルカプトアセタミド)、トリアミドチオールとしてはメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン等のキレート基が具体的に例示される。

【0056】

さらに、多座配位子としては、その他の配位原子または不飽和結合をもつまたはもたない巨大環状及び開鎖四、五、六、七及び八配位窒素含有化合物がある。

【0057】

これらのリガンド (LI) と母核 MC との結合は、金属を錯体化するためには重要でないリガンドの官能基と母核 MC の官能基とを相互に化学結合させることによって行える。

【0058】

また、リガンド (LI) は、二官能性配位子であってもよい。二官能性配位子は、分子内に、母核 MC との結合部位と金属との錯体形成部位とを併せ持つ化合物である。したがって、母核 MC に存在する二官能性配位子との結合に利用可能な官能基を介して、その官能基数に応じた数の二官能性配位子を生理学的容認性物質に化学的に結合させることができる。

【0059】

金属との錯体形成部位としては、個々の金属と安定な錯体を形成する多座配位子であれば種類は問わないが、通常、上述した環状もしくは鎖状のポリアミノポリカルボン酸または環状もしくは鎖状のポリアミノポリホスホン酸から選択することができ、例えば、EDTA、DTPA、DOTA、TETA もしくはそれらの誘導体または EDTMP もしくはその誘導体、もしくは MAG 3、DTPA、BAT、ECD、DADS 及び PnAO もしくはそれらの誘導体などが用いられる。

【0060】

母核 MC との結合部位を構成する二官能性配位子中の反応性結合基としては、

通常のアミノ基、カルボキシル基、チオール基の他に活性ハロゲン、アルコキシエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミド、チオフタルイミド、イソチオシアネート、酸無水物などが具体的に例示される。

【0061】

二官能性配位子の具体例としては、例えば、1-(p-イソチオシアネートベンジル)-DTPA [Martin WBら、Inorg. Chem.、25、2772~2781頁(1986年)]、無水DTPA、2-(p-イソチオシアネートベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸 [アメリカ特許第4678667号明細書]、スクシンイミジル-6-ヒドラジノニコチナート [Abrams, M.J.ら、J. Nucl. Med. 31 2022~2028頁(1990年)]、DTPA-モノ(2-アミノエチルアミド)、DTPA-モノ(3-アミノプロピルアミド)、DTPA-モノ(6-アミノヘキシルアミド) [特許第2815615号]、1-(4-アミノベンジル)-EDTA、1-(4-イソチオシアノベンジル)-EDTA、1-[4-(3-マレイミドプロピル)アミドベンジル]-EDTA、1-[4-(5-マレイミドペンチル)アミドベンジル]-EDTAなどの、ポリアミノポリカルボン酸またはポリアミノポリホスホン酸を金属との錯体形成部位とする化合物が挙げられる。

【0062】

母核MCと二官能性配位子との結合は、それ自体公知の方法によって行えばよい。たとえば、二官能性配位子の反応性結合基が酸無水物 [Hnatowich DJら、Int. J. Appl. Rad. Isot.、33、327~332頁(1982年)]、イソチオシアネート [Esteban JMら、J. Nucl. Med.、28、861~870頁(1987年)]、アルコキシエステル [Washburn LCら、Nucl. Med. Biol.、18、313~321頁(1991年)]あるいは活性ハロゲン [Fourie PJら、Eur. J. Nucl. Med.、4、445~448頁(1979年)]である二官能性配位子と母核MCとの反応は引用した公知文献の記載に準じて行うことができる。

【0063】

好ましいリガンド (LI) は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)、トリエチレンテトラアミン六酢酸 (TTHA)、シクラム (cyclam)、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 4, 8, 11-四酢酸 (TETA)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸 (DOTA)、N {1-2, 3-ジオレイロキシ} プロピル}-N, N, N, -トリエチルアンモニウム (DOTMA)、メルカプトアセチルグリシルグリシン (MAG3)、エチレンシステインダイマー (ECD)、ヒドラジノニコチニル (HYNIC)、リジン-チロシン-システイン (KYC)、システイン-グリシン-システイン (CYC)、N, N'-ビス (メルカプトアセタミド) エチレンジアミン (DADS)、N, N'-ビス (メルカプトアセタミド) -2, 3ジアミンプロパン酸 (CO2DADS)、N, N'-ビス (2-メルカプトエチル) エチレンジアミン (BATs)、チオセミカルバゾン、プロピレンアミンオキシム (PnAO)、その他のアミノオキシムリガンドおよびこれらの誘導体からなる群より選ばれる。

【0064】

上記リガンド (LI) に対する金属原子の錯化は常法により行われる。錯化する金属原子は、その用途に応じて適宜選択でき、通常、標識物質として有用な金属原子が選択される。かかる金属原子としては、放射性、常磁性またはX線不透過性を備える金属原子またはそのイオンが挙げられる。

【0065】

本発明の化合物は、リガンドLIの存在の有無にかかわらず、母核MCおよび石灰化組織親和性基ACの少なくとも一つに、金属原子、または、ハロゲン原子、炭素、酸素、窒素、硫黄もしくはリンの同位体を含むことができる。ハロゲン原子としては、フッ素、臭素、ヨウ素などが好ましく用いられる。これらのハロゲン原子の導入は、トシル基等の脱離基を導入した置換基を母核MCまたは石灰化組織親和性基ACに導入した後、ハロゲン原子とこの置換基とを置換することにより行える。また、式 $\text{Sn}(\text{R}_3)$ で示されるトリアルキルスズなどの金属アルキル基などの置換基を母核MCまたは石灰化組織親和性基ACに導入した後、ハロゲン原子とこの置換基とを置換することでも行える。当該金属アルキル基のアルキ

ル基にはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などが用いられる。好ましい金属アルキル基は、トリメチルスズまたはトリブチルスズである。

【0066】

別法として、これらの同位体元素は、例えば、 ^{11}C をヨウ化メチル ($^{11}\text{CH}_3\text{I}$) として母核MCのグルコサミンのアミノ基と反応させる ($-\text{NH}^{11}\text{CH}_3$) か、または、上記リガンド (LI) を構成するポリカルボン酸 (DTPAなど) のカルボン酸とメチルアミン ($^{11}\text{CH}_3\text{NH}_2$) とを反応させる ($-\text{CONH}^{11}\text{CH}_3$) ことにより導入できる。また、ヨードグルコース誘導体を用いることによっても導入できる (特開平09-176179号公報、特開平09-176050号公報、特開平07-267980号公報参照)。

【0067】

上述した錯体を構成する金属原子、または、母核MC、石灰化組織親和性基ACもしくはリガンドLIに含まれる金属原子もしくは同位体元素は、用途に応じて適宜選択される。

放射性診断剤の用途には、ガンマ線を放出し、投与後、基礎にある正常器官または組織を著しく損傷しないようなものが選択される。放射性核種は画像化可能のガンマ線をもつか、または、画像化可能のガンマ線を含む放射性核種を混ぜる (ドーピング) ことができるのが好適である。このドーピング放射性核種は、その化学的性質がベータ放出核種に十分近く、本発明の使用におけるその生体分布がベータエミッターのそれに近いか同じであるならば、同じ元素であっても、異なる元素であってもよい。

放射性治療剤の用途には、ベータ粒子を放出し、投与後、疾患部位を治療するが基礎にある正常器官または組織を著しく損傷しないようなものが選択される。これらの放射性核種は0.25-2.75MeVの平均 β エネルギーをもち、画像化可能のガンマ線はもっていてもいなくてもよく、平均軟組織透過度は0.70ないし25.0mmで、0.05ないし700時間の半減期を有するとよい。

【0068】

好ましい金属原子及び同位体元素としては、原子番号6~9、15~17、21~29、31、35、37~44、49、50、53、56~70、72~7

5、81、83および85の元素からなる群より選ばれる元素が挙げられる。また、同様に好ましい金属原子及び同位体元素としては、11-C、15-O、18-F、32-P、59-Fe、67-Cu、67-Ga、81-Rb、89-Sr、90-Y、99m-Tc、111-In、123-I、124-I、125-I、131-I、117m-Sn、153-Sm、186-Re、188-Re、201-Tl、211-At、212-Biおよび213-Biからなる群より選ばれる放射性核種が挙げられ、これらのうち、好ましくは、32-P、59-Fe、67-Cu、67-Ga、81-Rb、89-Sr、90-Y、99m-Tc、111-In、123-I、124-I、125-I、131-I、117m-Sn、153-Sm、186-Re、188-Re、201-Tlおよび212-Biからなる群より選ばれる放射性核種である。

【0069】

また、核磁気共鳴 (MRI) 診断剤用に本発明の化合物を用いる場合、好ましい金属原子及び同位体元素としては、クロム (III)、マンガン (II)、鉄 (II)、鉄 (III)、プラセオジウム (III)、ネオジウム (III)、サマリウム (III)、イッテルビウム (III)、ガドリニウム (III)、テルビウム (III)、ジスプロシウム (III)、ホルミウム (III) およびエルビウム (III) からなる群より選ばれる元素が挙げられる。

また、X線または超音波診断用に本発明の化合物を用いる場合、好ましい金属原子及び同位体元素としては、ビスマス、タングステン、タンタル、ハフニウム、ランタン、ランタニド、バリウム、モリブデン、ニオブ、ジルコニウムおよびストロンチウムからなる群より選ばれる元素が挙げられる。

【0070】

(4) リンカー

上記石灰化組織親和性基ACおよびリガンドLIは、リンカーLを介して母核ACに連結させてもよい。かかるリンカーLとしては、ポリリシン、その他のペプチド、アルキル、ポリアクロレイン、式 $-(CH_2)_n-R^9-(CH_2)_n-$ (式中、nは独立してそれぞれ0~5、 R^9 はO、S、NHCO、NHまたはCH=CH) で示されるアルキルエーテル、アルキルアミド、アルキルアミンおよびアルキル

オレフィンの他、酵素免疫測定法などで用いられている二価性試薬が使用できる。

【0071】

二価性試薬としては、例えば、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート (SPDP)、エチレングリコール-O, O'-ビス(スクシンイミジルスクシネート) (EGS)、N-(4-マレイミドブチリロキシ)スクシンイミド (GMB S)、N-(4-マレイミドブチリロキシ)スルフォスクシンイミド ナトリウム塩 (S u l f o-GMB S)、N-(6-マレイミドカプロイルオキシ)スルフォスクシンイミド ナトリウム塩 (S u l f o-E M C S)、N-(8-マレイミドカプリルオキシ)スルフォスクシンイミド ナトリウム塩 (S u l f o-HM C S)、N-(11-マレイミドウンデカノイルオキシ)スルフォスクシンイミド ナトリウム塩 (S u l f o-KM U S)、3, 3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオネート) (DTSSP)、グルタルアルデヒドなどが挙げられる。

【0072】

リンカーLと母核MCとの反応、及び、リンカーLと上記成分ACおよびリガンドLIとの反応は、それ自体公知の方法によって行うことができ、例えば、IgGまたはFabフラグメントのアミノ基にEGSまたはDTSSPを介してDTPA-モノ(2-アミノエチルアミド)またはDTPA-モノ(6-アミノヘキシルアミド)を結合させる反応は特許第2815615号の方法に従って行うことができ、ポリリシンを用いる場合には特許第2548711号、ポリアクロレインを用いる場合には特許第1729192号、母核MCとしてジアルデヒドデンプンやアミノオリゴ糖を用いる場合には特許第1721409号、特開平7-206895などに従って行うことができる。

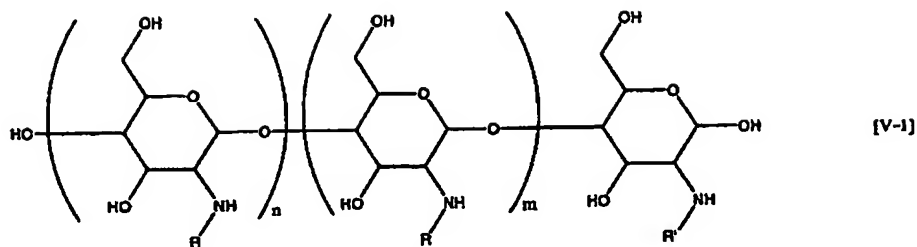
【0073】

(5) 好ましい化合物

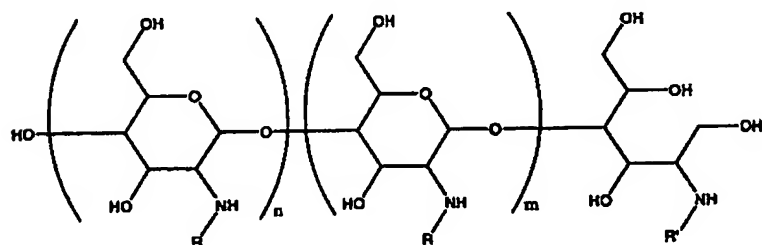
本発明の好ましい実施態様によれば、下記一般式V-1またはV-2で示される化合物が提供される。

【0074】

【化 13】



[V-1]



[V-2]

【0075】

(式中、RおよびR' はそれぞれ独立に石灰化組織親和性基ACまたは金属原子と結合し得るリガンドLIであり、少なくとも1つは石灰化組織親和性基ACである。n及びmはそれぞれ独立に1～18。n+mは2～19。)

【0076】

上記一般式で示される化合物は、母核MCを構成するグルコサミン、マンノサミンおよびガラクトサミンからなる群から選ばれた1種以上の単糖から構成されるアミノオリゴ糖のアミノ基に、石灰化組織親和性基ACとしてビスホスホネート化合物(BP)を反応させ、且つ、リガンドLIとしてポリアミノポリカルボン酸のカルボン酸基を反応させすることにより容易に得られる。この場合、アミノオリゴ糖の最終末端は還元されていても還元されていなくても良い。しかしながら、最終末端が還元されている場合は、アミノオリゴ糖の最終末端のアミノ基を選択的に保護基で修飾でき、その結果、還元オリゴ糖の最終末端のアミノ基に所望の化合物を化学結合できるので、好都合である。この反応を行う場合、還元アミノオリゴ糖は2～50糖であることが好ましく、2～20糖がさらに好ましく、2～13糖が特に好ましい。

【0077】

かくして、本発明の他の局面によれば、グルコサミン、マンノサミンおよびガ

ラクトサミンからなる群より選ばれた 1 種以上の単糖から構成される最終末端が還元された 2 ～ 50 糖のアミノオリゴ糖を用い、カルバメイト化合物の生成反応を行うことにより、最終末端のアミノ基を選択的に修飾する方法が提供される。

【0078】

また、本発明のさらに他の局面によれば、グルコサミン、マンノサミンおよびガラクトサミンからなる群より選ばれた 1 種以上の単糖から構成される最終末端が還元された 2 乃至 13 量体のアミノ糖と、二炭酸ジブチルとを反応させ、最終末端のアミノ基をブトキシカルボニル (Boc) 基で選択的に修飾する方法が提供される。

【0079】

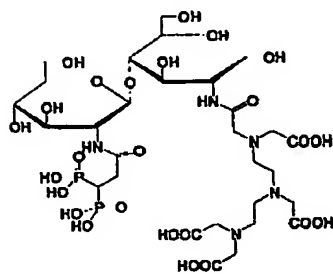
なお、上記修飾方法において、式 (A C) _a -MC で表される本発明の石灰化組織親和性化合物を中間体として用いると好都合である。

【0080】

本発明の最も好ましい化合物は、下記の化学式で示される。

【0081】

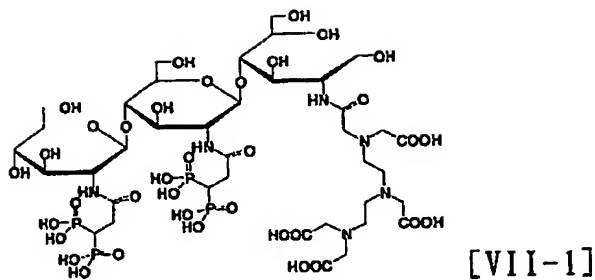
【化 14】



[VI]

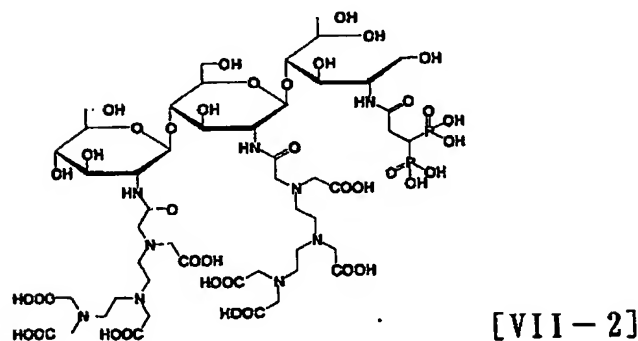
【0082】

【化15】



【0083】

【化16】



【0084】

(6) 剤型、キット、投与量

本発明の化合物は、塩、水和物、溶媒和物の形態であってもよい。塩としては医薬的に許容されるリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩などの無機塩基との塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、メグルミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩が例示される。好ましくはナトリウム、カリウムが好適に用いられる。

【0085】

また、本発明の化合物は、凝集体、水溶液剤、または、凍結乾燥された形態で用いることができる。例えば、凍結乾燥製剤に還元剤、安定化剤等を共存させる

ことにより、放射性標識化合物調製用キット製剤の形態とすることもできる。本発明の化合物を含有する放射性標識化合物調製用キット製剤は、凍結乾燥製剤として提供されるのが好ましく、使用時には適当な希釈剤に溶解して、テクネチウムまたはレニウム金属塩などの放射性核種による標識を行って投与に用いられる。また、前記水溶液剤を用いて、製剤上の慣用手段あるいは非金属性の還元剤の存在下にテクネチウムまたはレニウム金属塩などの放射性遷移金属による標識を行って調製して投与に供することができる。

【0086】

本発明の化合物の形態としては、母核MCまたは石灰化組織親和性基ACがハロゲン基、脱離基または金属アルキル基を含む置換基で置換された形態が好都合である。ハロゲン基にはフッ素、臭素、ヨウ素などが好ましく用いられ、金属アルキル基には式 $\text{Sn}(\text{R}_3)$ で示されるトリアルキルスズなどが挙げられ、アルキル基にはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などが用いられる。好ましくは、トリメチルスズまたはトリブチルスズが用いられる。置換基Xの放射性ハロゲン標識反応は、公知の方法により行われ、好ましくは置換反応または交換反応によって行われる。

【0087】

放射性化合物調製用キットには酸化剤、安定化剤、緩衝剤、賦形剤、などの慣用的に用いられる添加剤が添加されていてもよい。例えば、酸化剤としてクロラミンTあるいは過酸化水素などを必要に応じて添加して標識反応に供される。この放射性ハロゲン標識は公知の方法によって行ってよく、温度、濃度、pHなどは特に限定されない。

【0088】

放射性遷移金属標識を行うに際して、過99m-テクネチウム酸(99mTcO_4^-)等の過酸イオンの化学的還元を使用される還元剤は、通常はスズ、亜鉛、鉄などの金属イオンまたは塩化クロム、酢酸クロムなどの金属化合物、例えば塩化スズ、フッ化スズ等が用いられるが、金属化合物に限らずジフェニルホスフィノベンゼン-3-スルホン酸ナトリウム、ホルムアミジンスルホン酸またはグルコヘプタン酸等の非金属性還元剤を用いることができる。ジチオン酸、亜硫酸水素ナトリウムも

用いることが可能である。また、グルコン酸、アスコルビン酸、クエン酸などの有機酸、マンノースなどの糖など比較的不安定錯体を形成する化合物を用いることにより、本発明の化合物との錯体交換反応を行い放射性遷移金属を移行させて標識をすることができる。温度、濃度、pHなどの反応条件は、特に制限はなく、通常室温ないし加熱下に反応が行われ、還元剤はこれらの反応の反応条件に応じて適宜用いられる。

【0089】

還元剤を含む本発明のキット製剤に、 ^{99m}Tc ジェネレータから溶出した過テクネチウム酸塩を含む生理食塩水を加えると、還元剤によりテクネチウムは7価からより低い原子価に還元され、DTPAと複合体を形成する。形成された複合体の正確な性質は判らないが、還元剤もこれらの複合体の一部を形成しうる。しかしながら、本発明の式 $(AC)_a - MC - (LI)_b$ で表される化合物はリガンド LI を備えているので、成分 AC との配位能の違いにより、成分 AC が錯形成に関与しない複合体を与えることが可能となる。還元の完了および複合体の形成を確実にするため振とう、加熱あるいは静置した後、その液体を注射に用いることができる。

【0090】

本発明の化合物は、生理的に許容しうる緩衝剤(例えば生理食塩水、酢酸、リン酸、炭酸、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等のpH調整剤など)や他の生理的に許容しうる添加物(例えばアスコルビン酸、パラベン類などの安定化剤、溶解剤、D-マンニトールなど賦形剤など)を含有していてもよい。

【0091】

本発明の化合物は、従来の診断剤あるいは治療剤と同様にして使用でき、例えば液剤をヒトをはじめとする哺乳動物に対して注射により投与されて使用される。投与量は従来の診断剤あるいは治療剤と実質的に同様であり、診断剤は3~25 MBq/kg程度、好ましくは6~12 MBq/kg程度、あるいは治療剤は用いる放射性核種による。投与量は化合物の種類、使用する放射性核種の種類、患者の年齢、体重、症状、投与方法、他剤との併用等により適宜増減される。

【0092】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。また、分析は当業者に周知の方法を使用して行った。実施例において、NMRスペクトルの測定はJNM-ECP500（日本電子製）を、MSスペクトルの測定はQ-Tof型（マイクロマス製）を用いた。実施例に用いた略語は、以下のとおりである。

【0093】

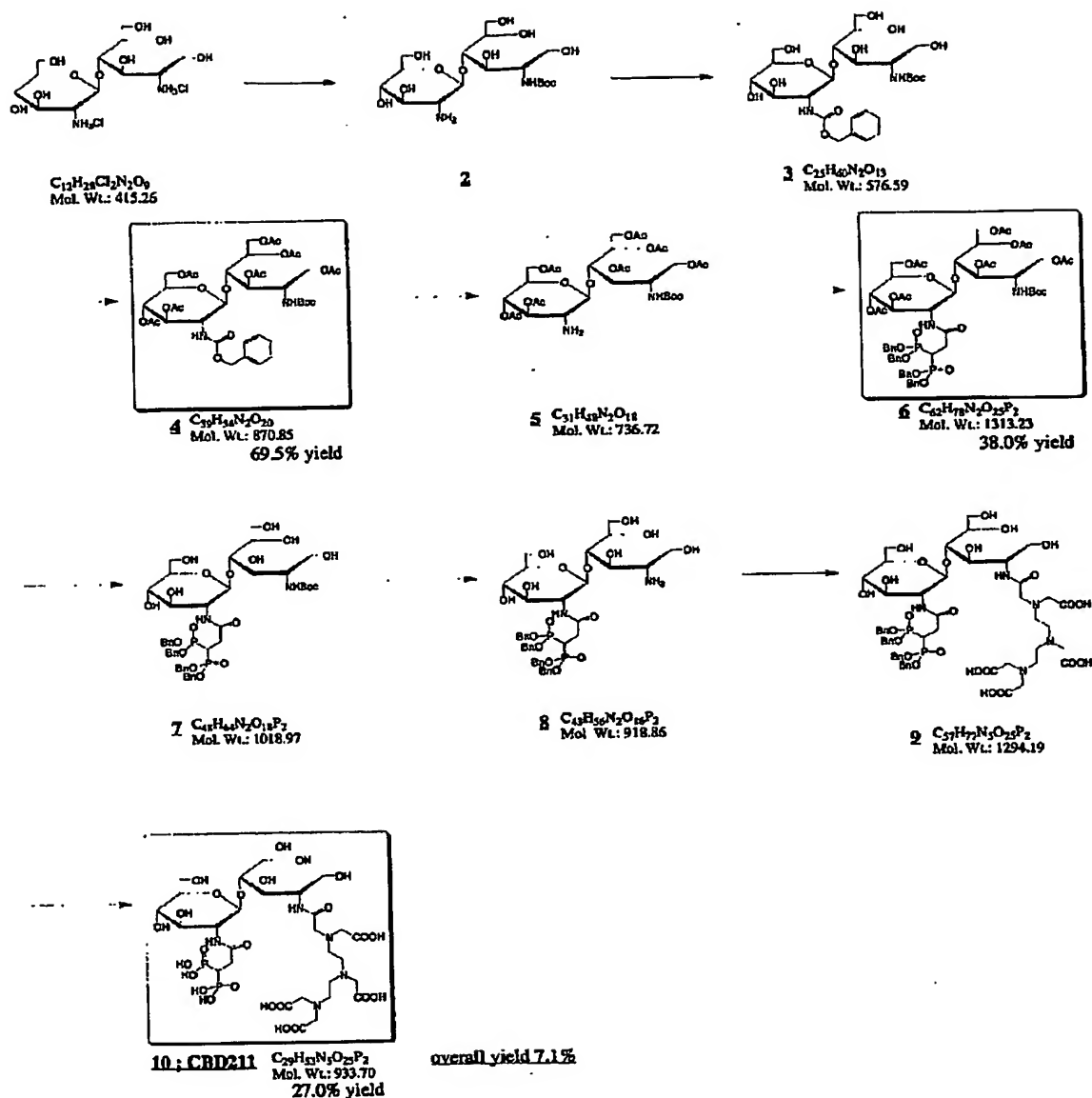
WSCD: 1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル) カルボジイミド、HOBt・H₂O: 1-ヒドロキシトリアゾール-水和物、DTPA: ジエチレントリアミン五酢酸、HPLC: 高速液体クロマトグラフィー、-OAc: アセチル基、Boc-: tert-ブトキシカルボニル基、Bn-: ベンジル基。

【0094】

例1（キトビイトールでの選択的Boc化反応およびCBD211の全合成）
CBD211の合成スキームを下記に示す。

【0095】

【化17】



【0096】

200mLナスコルにキトビトール二塩酸塩4.16g(10.0mmol)を量り取り、水80mLに溶解して室温撹拌した。炭酸ナトリウム3.40g(32.0mmol)を懸濁させ、メタノール60mLを加えた。二炭酸ジブチル2.29g(10.5mmol)を加え、一晚撹拌(約16.5hrs)した。反応溶液に、Z-クロリド1.88g(11.0mmol)を添加し、一晚撹拌(約24hrs)を続けた。反応液の溶媒を留去して乾燥し無色残渣を得た。残渣をピリジン60mLに溶解し、室温撹拌下、無水酢酸22mLを加え、一晚室温撹拌(約23hrs)した。反応溶液にメタノール30mLを加え、減圧下溶媒を留去した。油状残渣を抽出(クロ

ロホルム150mL×2/水200mL)して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣9.37gを得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Silicagel 60 250g, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=6/4/1) に付し、「化合物 4」6.06g(6.95mmol, 収率69.5%)を得た。

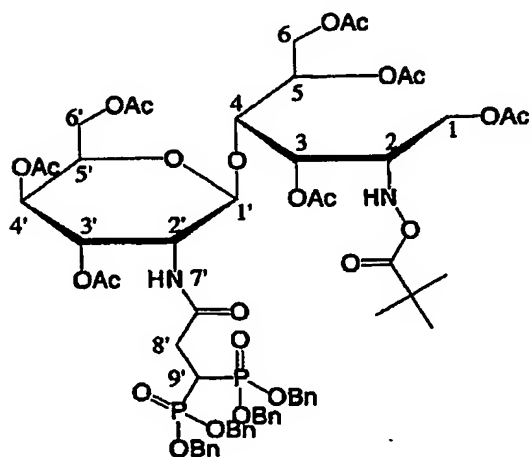
【0097】

100mLナスコルに化合物 4 4.20g(4.82mmol)を量り取り、パラジウム-炭素(act .10%) 421mg(10w/w%)、メタノール80mLを加えた。室温攪拌しながら水素ガス雰囲気下、接触還元を行った。反応終了後、グラスフィルターろ過し、メタノール洗浄後、ろ液の溶媒を留去して3.41gの残渣を得た。これに、公知の方法、例えばPage PCBらの方法(Page PCB, et al., J. Org. Chem., 66, 3704-3708, 2001)

により得られた化合物 3,3-ビス(ジベンジルオキシホスホリル)プロパン酸 3.45g(5.80mmol)を加え、塩化メチレン50mLに溶解し、氷浴中攪拌下、WSCD 929mg(5.80mmol)およびHOBt・H₂O 789mg(5.84mmol)を加え、一晩攪拌(約19.5hrs)を続けた。反応液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Silicagel 60 250g, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=6/4/1) に付し、「化合物 6」2.41g(1.83mmol, 収率38.0%)を得た。

【0098】

【化18】



【0099】

¹H-nmr(500MHz, CDCl₃, δ): 1.4(9H, s, -C(CH₃)₃), 1.82(3H, s, -OAc), 1.94(

3H, s, -OAc), 1.98(3H, s, -OAc), 1.99(3H, s, -OAc), 2.02(3H, s, -OAc), 2.10(3H, s, -OAc), 2.64~2.84(1H, 9'), 3.30~3.44(2H, 8'), 3.62~3.70(1H, 5'), 3.88~3.96(1H, 1), 3.88~3.96(1H, 4), 5.22~5.36(1H, 5), 3.88~3.96(1H, 2'), 4.06~4.20(1H, 1), 4.06~4.20(1H, 6), 4.06~4.20(2H, 6'), 4.26~4.38(1H, 2), 4.46~4.54(1H, 6), 4.88~5.20(1H, 3), 4.88~5.20(1H, 4'), 4.88~5.20(8H, m, -OCH₂-φ), 5.10~5.16(1H, 1'), 5.22~5.36(1H, 3'), 7.3(20H, m, -φ).

【0100】

¹³C-nmr(500MHz, CDCl₃, δ): 20.45(-COCH₃), 20.54(-COCH₃), 20.65(-COCH₃), 20.70(-COCH₃), 28.27(-COCH₃), 31.68(br s, 8'), 32.13(t, J=Hz, 9'), 48.90, 55.20, 62.32, 62.40, 63.11, 68.10, 68.15, 68.24, 68.29, 68.35, 68.40, 68.64, 69.35, 69.43, 69.53, 72.14, 72.28, 74.25, 80.30, 98.97(1'), 127.97(-Aromatic), 128.11(-Aromatic), 128.26(-Aromatic), 128.44(-Aromatic), 135.95(d, J=Hz, -Aromatic), 155.77, 169.33, 169.59, 169.70, 169.76, 170.27, 170.45, 170.54, 170.71, 170.78.

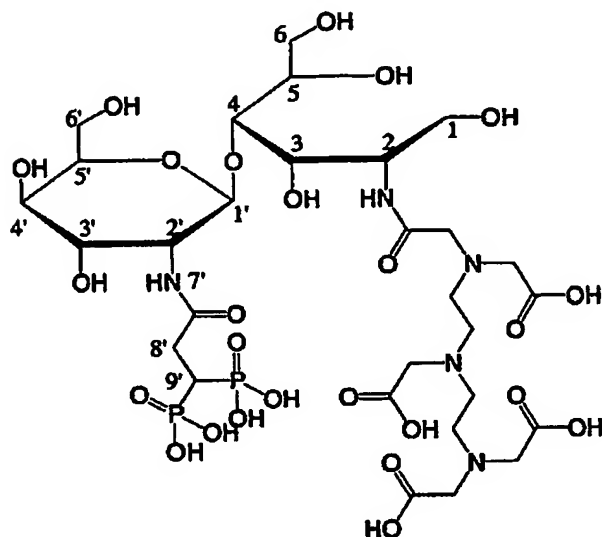
【0101】

50mLナスコルに化合物6 600mg(0.46mmol)を量り取り、メタノール20mLに溶解し、室温攪拌下、ナトリウムメトキシド 126mg(2.33mmol)を加えた。反応終了後、反応液をイオン交換樹脂AGTM-50W-X8 [Bio-Rad製] 4.57gに通し、メタノールと水で洗い出しを行った後、溶媒を留去し、残渣460mg(化合物7として0.451mmol)を得た。残渣(化合物7)をメタノール7mLに溶解し、室温攪拌下、10%塩化水素-メタノールを4.0mL加えた。3時間後、溶媒を留去して残渣392mg(化合物8として0.427mmol)を得た。残渣392mg(化合物8として0.427mmol)を公知の方法、例えば高橋らの方法[特開2002-187948公報]によりDTPAを導入した。水7.6mLと8N水酸化ナトリウム2.41gに溶解し、80℃に加温した。その溶液に温度を一定に保ちながら無水DTPA 1.61g(4.51mmol)を3分間で添加し、30分間攪拌加温を続けた。30℃に冷却してから8N水酸化ナトリウム0.71gを加えてpH9.0に調整し、再び80℃に加温し30分間攪拌加温した。その後、30℃に冷却して6N塩酸0.5mLを加えてpH8.0として反応を終了した。反応液の溶媒を留去し、水9.5mLを加え

て溶解し、パラジウム-炭素(act.10%) 831mg (200w/w%) を加え、室温撹拌しながら水素ガス雰囲気下、1.5時間接触還元を行った。反応終了後、ガラスフィルターろ過し、ろ液の溶媒を留去して残渣を得た。この残渣をリサイクルHPLCにより分取精製し、脱塩処理後、溶媒を留去して「化合物10; CBD211」 115mg (0.123mmol, 収率27.0%) を得た。

【0102】

【化19】



【0103】

^1H -nmr(500MHz, D_2O , TSP): 2.30~2.50(9'), 2.60~2.80(8'), 3.1~3.4(DTP A), 3.39~3.46(5'), 3.46~3.52(4'), 3.52~3.60(5), 3.60~3.69(1), 3.61~3.69(3'), 3.70~3.75(2'), 3.70~3.75(6), 3.70~3.83(1), 3.75~3.82(4), 3.75~3.82(6'), 3.83~3.87(6), 3.87~3.92(3), 3.87~3.93(6'), 4.35~4.40(2), 4.62~4.68(1'), 8.4(7 or 7'), 8.7(7' or 7).

【0104】

^{13}C -nmr(500MHz, D_2O , TSP): 33.49(8'), 36.41(t, $J=136\text{Hz}$; 9'), 51.16, 51.74, 52.00, 53.12, 55.85, 56.67, 57.90, 58.16, 58.43, 60.74, 61.22, 62.29, 68.13, 69.30, 71.30, 73.85, 75.86, 79.01, 101.14(1'), 172.02, 173.92, 174.31, 175.93, 175.98, 176.02, 176.07, 176.85.

【0105】

MS(ESI-) : 932.2427 C₂₉H₅₂N₅O₂₅P₂ requires 932.2477([M-H]⁻).

【0106】

例2 (CBD211の標識)

(1) 111-インジウム標識

合成品CBD211を1.5 μ mol/0.5mLとなるように酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.4)を加えてキットを調製し、塩化インジウム(¹¹¹InCl₃)を0.5mL加えて室温に放置して標識反応を行った。10%酢酸アンモニウム/メタノールを展開溶媒にしてシリカゲルTLCにより分析した。その結果、¹¹¹InCl₃は認められず、CBD211が¹¹¹Inにより標識されたことを確認した。

【0107】

(2) 99m-テクネチウム標識

合成品CBD211を、塩化第一スズ水溶液と混合した。混液に17~20mCiの過テクネチウム酸塩を含有する生理食塩水を加えて室温に放置して標識反応を行った。

【0108】

例3 (体内分布試験)

非絶食下のSDラット(雌性、8-9週齢、n \geq 3)を用いて、ラボナール麻酔下、試料を尾静脈投与した。投与後各時間点で腹部大動脈から採血して脱血死させ、臓器摘出を行い、放射能カウントおよび臓器重量を測定し、分布を算出した。測定結果は、%ID/g、尿については%IDで示した。

【0109】

【表1】

表1 : 99mTc-CBD211標識体の体内分布

臓器	1 時間点	2 時間点
血液	0.038 \pm 0.009	0.014 \pm 0.002
下肢骨	2.826 \pm 0.167	2.956 \pm 0.114
肝臓	0.024 \pm 0.005	0.018 \pm 0.005
腎臓	1.281 \pm 0.997	0.992 \pm 0.797
尿 (% ID)	57.598 \pm 7.869	62.899 \pm 2.590

【0110】

【表2】

表2: ^{99m}Tc -MDP注の体内分布〔比較参考例〕

臓器	1 時間点
血液	0.068 ± 0.012
下肢骨	2.649 ± 1.835
肝臓	1.389 ± 0.296
腎臓	2.649 ± 1.835
尿 (% ID)	44.674 ± 2.565

【0111】

以上に示したごとく、尿中排泄は速やかに行われ、また、血液クリアランスも速やかであった。石灰化組織親和性に関しても、その集積性の高さを示した。また、比較のため記載した市販の組成物MDP注とは著しく対照的に、上記例において、本発明の組成物には何の精製も最適化も行っていない点を考慮すれば、最適化された本発明の組成物は、さらに劇的な優位性を示すことは明らかであろう。

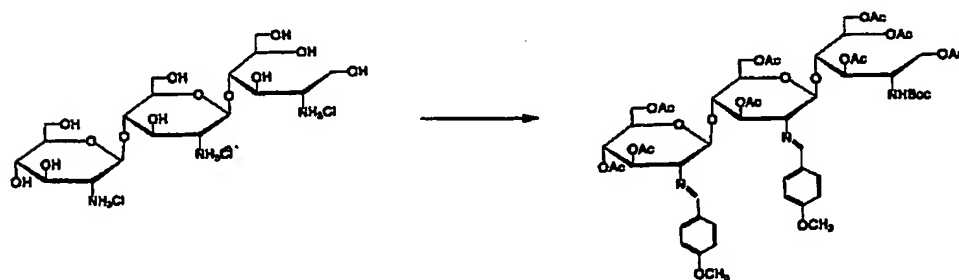
【0112】

例4 (キトトライトールでの選択的Boc化反応)

下記反応式のようにして、キトトライトールの選択的Boc化反応を行い、誘導した。

【0113】

【化20】



【0114】

キトトライトール三塩酸塩 (3.06g, 5.00mmol) をメタノール20mLと水40mLに溶解し、炭酸ナトリウム2.23g (21.1mmol) と二炭酸ジブチル1.31g (6.00mmol) を加えた。この反応混合物を室温にて22時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール50mLに溶解し、p-アニスアルデヒド1.63g (12.0mmol) を加え、室温にて24時間攪拌した。次いで反応液を減圧下濃縮して、得られた残渣をヘキサンで洗浄した後、室温にて一晩減圧下乾燥した。この残渣をピリジン30mLに懸濁し、氷浴下無水酢酸12.3g (120mmol) を滴下した。反応液を室温に戻して17.5時間攪拌後、氷浴下でメタノール10mLを加えてさらに40分間攪拌したのち、これを氷水 (約800mL) 中に攪拌しながら注いだ。析出した沈殿物を濾取して、室温にて一晩減圧下乾燥し、目的物5.34 g (収率87.7%, 白色粉末) を得た。

【0115】

^1H -nmr (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.40 (s, 9H), 1.85 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.28 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.51 (br d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88–3.78 (m, 1H), 4.12–3.96 (m, 4H), 4.60–4.21 (m, 6H), 4.82–4.71 (m, 3H), 4.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 5.20 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.30 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.09 (s, 1H) .

【0116】

【発明の効果】

本発明によれば、石灰化組織親和性基ACを、分子サイズの制御された母核MCに結合させた化合物が提供される。この化合物は、優れた石灰化組織への親和性を示し、石灰化組織に集積しなかった化合物が高い尿中排泄性を示す。更に、リガンドLIを母核MCに結合させ、錯体形成などによる標識機能をリガンドLIに分担させ、石灰化組織親和性基ACが錯化合物を形成しにくくすることにより、血液および／または軟組織からのクリアランス及び尿中への排泄を更に促進できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 石灰化組織への集積性が良好で、尿中排泄および血液クリアランスも速やかな、診断剤、治療剤として有用な化合物の提供。

【解決手段】 式 (AC) a -MC-(LI) b で表される石灰化組織親和性化合物。式中、MCは母核にして、アミノ基、アミド基、ヒドロキシル基、チオール基、チオエーテル基、スルホニル基、ホスホニル基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、ハロゲンおよびシアノ基からなる群より選ばれる官能基を複数有してなる化合物の残基。ACは石灰化組織親和性基。LIは金属原子と結合し得るリガンド。 a は1以上の整数。 b は0又は1以上の整数。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-085919
受付番号	50300494788
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 3月26日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 8 5 9 1 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 3 0 2 5 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

兵庫県西宮市六湛寺町 9 番 8 号

氏 名

日本メジフィジックス株式会社